

บทความพิเศษ

Treatment of Thalassemias with Stem Cell Transplantation

วินัย สุวัตถิ*

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล



ถึงแม้ว่าการรักษาผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียด้วยการให้เลือดอย่างเต็มที่และสม่ำเสมอ จนระดับฮีโมโกลบินสูงใกล้เคียงกับคนปกติรวมกับการให้ยาขับเหล็ก จะได้ผลดีสามารถเพิ่มคุณภาพชีวิตให้ดีขึ้น โดยลดภาวะแทรกซ้อนตลอดจนผลเสียต่างๆ ที่เกิดจากโรค ทำให้ผู้ป่วยมีอายุยืนยาวขึ้น และลดอัตราการตายจากโรคนี้ลงก็ตาม^{1,2} แต่การให้เลือดอย่างเต็มที่และการให้ยาขับเหล็ก จำเป็นต้องให้แก่ผู้ป่วยอย่างต่อเนื่องเป็นเวลานานเกือบตลอดชีวิต และมีค่าใช้จ่ายค่อนข้างสูงสำหรับประเทศที่กำลังพัฒนาและประชากรส่วนใหญ่ยังมีฐานะยากจน ที่สำคัญก็คือการรักษาด้วยวิธีนี้ไม่สามารถรักษาโรคให้หายขาดได้ ในปัจจุบันการที่จะรักษาโรคนี้ให้หายขาดได้มีเพียงวิธีเดียวคือ การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดของระบบการสร้างเลือดให้แก่ผู้ป่วย ในขณะที่ได้มีการรักษาโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดแล้วในประเทศต่างๆ ทั่วโลก โดยเฉพาะอย่างยิ่งในประเทศที่มีอุบัติการณ์ของโรคนี้สูง ตั้งแต่มีรายงานการรักษาโรคนี้ด้วยการปลูกถ่ายไขกระดูกเป็นครั้งแรกในปี พ.ศ. 2525³ ในปัจจุบันได้มีการปลูกถ่ายไขกระดูกหรือเซลล์ต้นกำเนิดในผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียมากกว่า 1,000 ราย ทั่วโลก⁴ ได้มีการประชุมรายงานผลการรักษาด้วยวิธีนี้จากประเทศต่างๆ ในทวีปยุโรป อเมริกา และเอเชีย ในการประชุมนานาชาติ International Symposium on Bone Marrow Transplantation in

Thalassemia ครั้งที่ 3 ที่เมือง Pesaro ประเทศอิตาลี ในปี พ.ศ. 2540⁵ ซึ่งได้รายงานการรักษาผู้ป่วยธาลัสซีเมียด้วยการปลูกถ่ายไขกระดูกมากกว่า 800 ราย ผลการรักษาโดยรวมปรากฏว่าประมาณร้อยละ 80 ของผู้ป่วยยังมีชีวิตอยู่ ซึ่งในจำนวนนี้ประมาณร้อยละ 90 หายขาดจากโรค นอกจากนั้นเมื่อเร็วๆ นี้ในการประชุมธาลัสซีเมียนานาชาติ The 7th International Conference on Thalassemia and Hemoglobinopathies ที่กรุงเทพฯ ในปี พ.ศ. 2542 ได้มีการรายงานผลการรักษาด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดในผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย โดยเฉพาะอย่างยิ่งในประเทศต่างๆ ในเอเชียและเอเชียอาคเนย์⁶ ดังในตารางที่ 1 อย่างไรก็ตามในหลายประเทศการรักษาด้วยวิธีนี้ยังคงทำได้ในผู้ป่วยเป็นส่วนน้อยเท่านั้น เนื่องจากมีข้อจำกัดที่เป็นวิธีการรักษาที่ต้องใช้บุคลากรและเทคโนโลยีขั้นสูง การหาผู้ให้เซลล์ต้นกำเนิดที่เหมาะสมได้ค่อนข้างยาก และมีค่าใช้จ่ายสูง

ข้อบ่งชี้ในการรักษาด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด

1. เป็นผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง ได้แก่ ผู้ป่วยที่เริ่มมีอาการซีดและจำเป็นต้องได้รับการให้เลือดตั้งแต่อายุต่ำกว่า 1 ปี ต้องให้เลือดบ่อยๆ หรือมีพื้นที่เป็นโรคเดียวกันมีอาการรุนแรงเป็นต้น
2. มีพี่น้องพ่อแม่เดียวกันที่มีผลการตรวจ HLA เหมือนกันกับผู้ป่วยทั้ง Class I (HLA-A, HLA-B, HLA-C) และ Class II (HLA-DR, HLA-DP, HLA-

ตารางที่ 1 ผลการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดในผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียจากสถาบันต่างๆ ในภูมิภาคเอเชีย⁶

สถาบัน (ประเทศ)	จำนวนผู้ป่วย	อัตราการรอดชีวิต (%)	อัตราหายขาดจากโรค (%)
เวลลอร์ (อินเดีย)	93	86	71
ฮ่องกง	52	86	83
ไต้หวัน	43	80	50
กรุงเทพ (ไทย)	48	89	76
มาเลเซีย	44	86	75

DQ)

3. น้ำหนักตัวของผู้ที่จะให้ไขกระดูกหรือเซลล์ต้นกำเนิด (donor) จะต้องไม่น้อยกว่าร้อยละ 50 ของน้ำหนักตัวผู้ป่วยซึ่งเป็นผู้รับ (recipient)

4. จะต้องมีฐานะการเงินหรือแหล่งทุนสนับสนุนในการรับการรักษาด้วยวิธีนี้เพียงพอ เนื่องจากมีค่าใช้จ่ายค่อนข้างสูง

ผู้ให้เซลล์ต้นกำเนิด (source of stem cells)

ส่วนใหญ่การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดในผู้ป่วยธาลัสซีเมียใช้ไขกระดูกจากพี่น้องพ่อแม่เดียวกันที่มี HLA เหมือนกัน ต่อมาจึงได้มีการใช้เซลล์ต้นกำเนิดที่เก็บได้จากเลือด (peripheral blood stem cells) หลังจากกระตุ้นให้เซลล์ต้นกำเนิดออกมาจากไขกระดูกเข้าไปในกระแสไหลเวียนเลือดด้วย growth factor (G-CSF) หรือใช้เซลล์ต้นกำเนิดจากเลือดสายสะดือเด็กแรกเกิด (cord blood stem cells)

การทำผู้ให้เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดที่มี HLA เหมือนกับผู้ป่วยนั้นค่อนข้างมีข้อจำกัด เนื่องจากส่วนใหญ่จะได้จากพี่น้องพ่อแม่เดียวกัน ซึ่งมีโอกาสจะมี HLA เหมือนกันประมาณร้อยละ 25 เท่านั้น ในปัจจุบันได้มีการจัดตั้งธนาคารไขกระดูก และ/หรือ ธนาคารเลือดจากสายสะดือ (bone marrow bank, cord blood bank) ในหลายประเทศ ซึ่งสามารถหาผู้ให้เซลล์ต้นกำเนิดที่มี HLA เหมือนกับผู้ป่วยจากผู้บริจาคที่ไม่ใช่ญาติพี่น้องของผู้ป่วยได้ (matched unrelated donor)⁷ ถึงแม้ว่าโอกาสที่จะ

ทำได้ค่อนข้างน้อยก็ตาม (ประมาณ 1 ใน 20,000-50,000) นอกจากนั้น เมื่อเร็ว ๆ นี้ ได้มีวิธีการที่สามารถแยกเซลล์ต้นกำเนิดออกมาจากเซลล์เม็ดเลือดชนิดอื่นๆ ให้บริสุทธิ์ได้ถึงร้อยละ 99^{8,10} (purified CD34 + stem cell) จึงสามารถใช้เซลล์ต้นกำเนิดจากพ่อ แม่หรือ ญาติพี่น้องที่มี HLA เหมือนกับของผู้ป่วยเพียงครึ่งหนึ่งได้ (haploidentical donor)

การเจาะไขกระดูกจากผู้ให้ไขกระดูก

ทำการเจาะไขกระดูกจากผู้ให้ (donor) ด้วย sterile technique ในห้องผ่าตัดหลังจากดมยาสลบโดยเจาะจาก posterior iliac crests ทั้งสองข้างและใช้ heparin เป็นสารกันเลือดแข็งตัว จำนวนไขกระดูกที่เจาะออกมาเท่ากับ 20 มล. ต่อน้ำหนักตัว 1 กก.ของผู้รับ (recipient) ซึ่งจะมีจำนวน nucleated cells ประมาณ $4-6 \times 10^8$ ตัว ต่อน้ำหนักตัว 1 กก.ของผู้รับ ใส่ไขกระดูกที่เจาะได้ในน้ำยาเลี้ยงเซลล์ กรองเอา particle และก้อนเลือดที่แข็งตัวซึ่งอาจมีอยู่บ้างออก แล้วใส่ไขกระดูกทั้งหมดในถุงให้เลือด นำมาให้แก่ผู้ป่วยทางสาย Hickman's catheter เข้าสู่หลอดเลือดดำใหญ่

การเก็บเลือดสายสะดือจากทารกเกิดใหม่

ทารกเกิดใหม่ที่จะได้รับการเก็บเลือดสายสะดือเพื่อนำมาปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดนั้น จะต้องได้รับการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอด (pre-natal diagnosis) เสียก่อนตั้งแต่มารดามีอายุครรภ์ได้ 12-14 สัปดาห์ ว่าไม่ได้เป็นโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย (อาจปกติหรือเป็นเพียงพาหะ

ของธาลัสซีเมียก็ได้) การเก็บเลือดสายสะดือกระทำในห้องคลอดด้วยความระมัดระวังการติดเชื้อให้มากที่สุด โดยแทงเข็มหรือสอด catheter เข้าไปใน umbilical vein ทันทีก่อนที่ทารกคลอดและได้รับการตัดสายสะดือออกแล้ว (ก่อนที่รกจะคลอด) ให้เลือดสายสะดือไหลลงในถุงให้เลือดโดยตรงโดยอาศัย gravity ซึ่งจะสามารถเก็บเลือดสายสะดือได้ประมาณ 60-140 มล. และมีจำนวน nucleated cells เฉลี่ย 0.23×10^8 ตัว ต่อหน้าหนักตัว 1 กก.ของผู้รับ (ตารางที่ 2) หลังจากนั้นจึงนำเลือดสายสะดือไปแช่แข็งโดยเติมน้ำยาเลี้ยงเซลล์และน้ำยาแช่แข็ง (DMSO) ใช้เครื่องลดอุณหภูมิอัตโนมัติจนถึง -80°C แล้วแช่แข็งในถังไนโตรเจนเหลวที่อุณหภูมิ -198°C . จนกว่าจะใช้ซึ่งส่วนใหญ่จะใช้ภายใน 1 เดือน

การเตรียมเซลล์ต้นกำเนิดให้บริสุทธิ์ (purified CD34+ stem cell)

ในไขกระดูกและในเลือด จะมีเซลล์เม็ดเลือดชนิดอื่นปะปนอยู่กับเซลล์ต้นกำเนิด โดยเฉพาะอย่างยิ่ง T-lymphocyte ซึ่งสามารถมีปฏิกิริยาต่อต้านกับตัวผู้ป่วยได้ (graft-versus-host reaction) หากนำไขกระดูกหรือเลือดที่มีเซลล์ต้นกำเนิดนั้นมาปลูกถ่ายให้ผู้ป่วยที่มี HLA ไม่เหมือนกับของผู้ให้ ซึ่งอาจรุนแรงถึงแก่ชีวิตได้ การแยกเซลล์ต้นกำเนิดให้บริสุทธิ์เพื่อลดจำนวน T lymphocyte ลงให้มากที่สุดที่จะทำได้ หรือ กำจัดให้หมดไป จึงจะสามารถปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดนั้นในผู้ป่วยที่มี HLA ไม่เหมือนกันได้ วิธีการเตรียมเซลล์ต้นกำเนิดให้บริสุทธิ์ขั้นแรกจะเก็บเซลล์เม็ดเลือดขาวที่มีเซลล์ต้นกำเนิดออกจาก

เลือดของผู้ให้โดยใช้เครื่องแยกเซลล์อัตโนมัติ หลังจากกระตุ้นให้เซลล์ต้นกำเนิดออกจากไขกระดูกเข้ามาอยู่ในกระแสไหลเวียนเลือดด้วยการฉีด growth factor (G-CSF) เป็นเวลา 5-7 วัน หลังจากนั้น จะใส่แอนติบอดีต่อ CD34 ที่ได้ติดผนังเหล็กเอาไว้แล้วลงไปเซลล์ที่เก็บได้ เพื่อให้แอนติบอดีนั้นไปจับกับแอนติเจน CD34 ที่อยู่บนผิวของเซลล์ต้นกำเนิด แล้วจึงนำ cell suspension ไปผ่าน column ที่มีแม่เหล็กประกอบอยู่ข้างนอก เซลล์ต้นกำเนิดจะถูกจับไว้ใน column โดยอาศัยแรงแม่เหล็ก ส่วนเซลล์อื่นๆ จะผ่าน column ออกไปหมด หลังจากนั้น จึงเอาแม่เหล็กที่ประกอบนั้นออก แล้วใช้น้ำยาล้างเซลล์ต้นกำเนิดที่ค้างอยู่ใน column ออกมา จะได้เซลล์ต้นกำเนิดที่บริสุทธิ์ถึงร้อยละ 99.2 และมี T lymphocyte (CD3 +ve cell) เหลือเพียงประมาณ 1.5×10^5 เซลล์เท่านั้น⁸⁻¹⁰

การเตรียมผู้ป่วยก่อนการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด

ผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่จะได้รับการรักษาโดยวิธีปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด ควรจะได้รับการเตรียมเป็นอย่างดีเสียก่อนโดยการให้เลือดแบบ hypertransfusion เพื่อลดภาวะ erythroid hyperplasia ในไขกระดูกลง พร้อมทั้งให้ยาขับเหล็ก (desferrioxamine) อย่างสม่ำเสมอเพื่อลดปริมาณธาตุเหล็กที่สะสมอยู่ในร่างกายให้มากที่สุดที่จะทำได้ เตรียมทำฟัน ถ่ายพยาธิในลำไส้ ตรวจเลือดหา CMV titer ใส่ Hickman's catheter และให้รับประทานยาฆ่าเชื้อแบคทีเรียและเชื้อราในลำไส้ (sterile bowel) เสียก่อน

ตารางที่ 2 ข้อมูลการเก็บเลือดสายสะดือเพื่อนำมาปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดในผู้ป่วยธาลัสซีเมียจำนวน 12 ราย ที่โรงพยาบาลศิริราช

Cord blood data	Total	per kg.
Volume (mL)	97.6 (18 - 140)	6.13 (1.09 - 8.48)
MNC ($\times 10^8$)	3.37 (0.34 - 6.19)	0.23 (0.02 - 0.32)
CD34 ($\times 10^6$)	3.2 (1.29 - 5.7)	0.18 (0.08 - 0.33)
Viable cell (%)	70.2 (40 - 100)	

ก่อนการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด ผู้ป่วยทุกราย จะได้รับยาเคมีบำบัดเพื่อทำลายไขกระดูกของผู้ป่วยที่เป็นโรค และเพื่อกดภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยให้สามารถรับเซลล์ต้นกำเนิดที่จะปลูกถ่ายให้ใหม่ได้ โดยได้รับยา busulfan ในขนาด 14 มก. ต่อน้ำหนักตัว 1 กก. แบ่งให้รับประทาน 4 วันติดกัน ร่วมกับยา cyclophosphamide ในขนาด 200 มก. ต่อน้ำหนักตัว 1 กก. แบ่งให้ 4 วันติดต่อกันทางหลอดเลือดดำ สำหรับในผู้ป่วยที่มีการพยากรณ์โรคไม่ดีได้แก่ ผู้ป่วยที่ได้รับเลือดมากกว่า 50 ครั้ง มีตับโต ม้ามโต และได้รับยาขับธาตุเหล็กไม่สม่ำเสมอ รวมทั้งผู้ป่วยที่ต้องได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเป็นครั้งที่สอง จะเพิ่มยาเคมีบำบัด คือ busulfan เป็น 600 มก.ต่อพื้นที่ผิวกาย 1 ตร.ม. แบ่งให้รับประทาน 4 วันติดกันร่วมกับยา cyclophosphamide 200 มก. ต่อน้ำหนักตัว 1 กก. แบ่งให้ 4 วันติดกันทางหลอดเลือดดำ (ตารางที่ 3)

ในทางตรงข้าม ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ (อายุเกิน 17 ปี) ที่มีการพยากรณ์โรคไม่ดี ซึ่งมักจะมีภาวะ portal fibrosis และภาวะเหล็กเกินมากแล้ว ควรลดขนาดยา cyclophosphamide ลงเหลือเพียง 120-160 มก.ต่อน้ำหนักตัว 1 กก. เพื่อลดภาวะแทรกซ้อนและอัตราตายจาก toxicity ของยา¹¹ แต่ก็จะมีการสลัดกราฟ (graft rejection) มากขึ้นด้วย การเพิ่มยา antilymphocyte globulin (ALG) หรือ antithymocyte globulin (ATG) หรือ Compath เข้าไปในแผนการให้ยาเพื่อ

เตรียมผู้ป่วยก่อนการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด จะช่วยลดอัตราการสลัดกราฟลงได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่เคยได้รับเลือดมาก่อนเป็นจำนวนมาก และในผู้ป่วยที่ต้องได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเป็นครั้งที่สอง^{12,13}

การดูแลผู้ป่วยหลังการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด

หลังการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด จะต้องแยกผู้ป่วยไว้ในห้องที่ปราศจากเชื้อโรคจนกว่าผู้ป่วยจะมีจำนวน neutrophil ในเลือดสูงกว่า 1,000 ตัว ต่อ ลบ.มม. และให้ยา methotrexate ระยะเวลาสั้นร่วมกับยา cyclosporin-A ป้องกันการเกิดภาวะ graft-versus-host disease (GVHD) เป็นเวลา 6 เดือน ผู้ป่วยจะได้รับการรักษาประคับประคองโดยการให้เม็ดเลือดแดงเข้มข้นเพื่อให้ระดับของฮีโมโกลบินมากกว่า 10 กรัม ต่อ ดล. และได้รับเกร็ดเลือดเข้มข้นเพื่อให้จำนวนเกร็ดเลือดมากกว่า 20,000 ตัวต่อ ลบ.มม. เลือดและส่วนประกอบของเลือดที่ให้แก่ผู้ป่วยจะต้องได้รับการฉายรังสีขนาด 1,500 cGy ก่อนเพื่อป้องกันการเกิด GVHD ในกรณีที่ผู้ป่วยมี CMV titer ให้ผลลบจะต้องเลือก blood products จากผู้ให้ที่มี CMV titer ให้ผลลบด้วย หรืออาจใช้เครื่องกรองเม็ดเลือดขาวและเครื่องกรองเกร็ดเลือดก่อนการให้เลือดและส่วนประกอบของเลือดแทนก็ได้ หากผู้ป่วยมีไข้จะได้รับการรักษาการติดเชื้อด้วยยาปฏิชีวนะที่เหมาะสม ทั้งการติดเชื้อแบคทีเรีย เชื้อไวรัส และเชื้อรา นอกจากนี้ผู้ป่วยจะได้รับการดูแลให้ได้รับโภชนาการอย่างเต็มที่ หากผู้ป่วยรับประทานอาหารไม่ได้ เนื่องจากมีแผลในปากจำเป็นต้อง

ตารางที่ 3 Conditioning regimens สำหรับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดในผู้ป่วยธาลัสซีเมีย 54 ราย ที่โรงพยาบาลศิริราช

Drugs	Thalassemia	
	Good prognosis	Poor prognosis
Busulfan	14 mg/kg	600 mg/m ²
Cyclophosphamide	200 mg/kg	200 mg/kg
No. patients	47	7

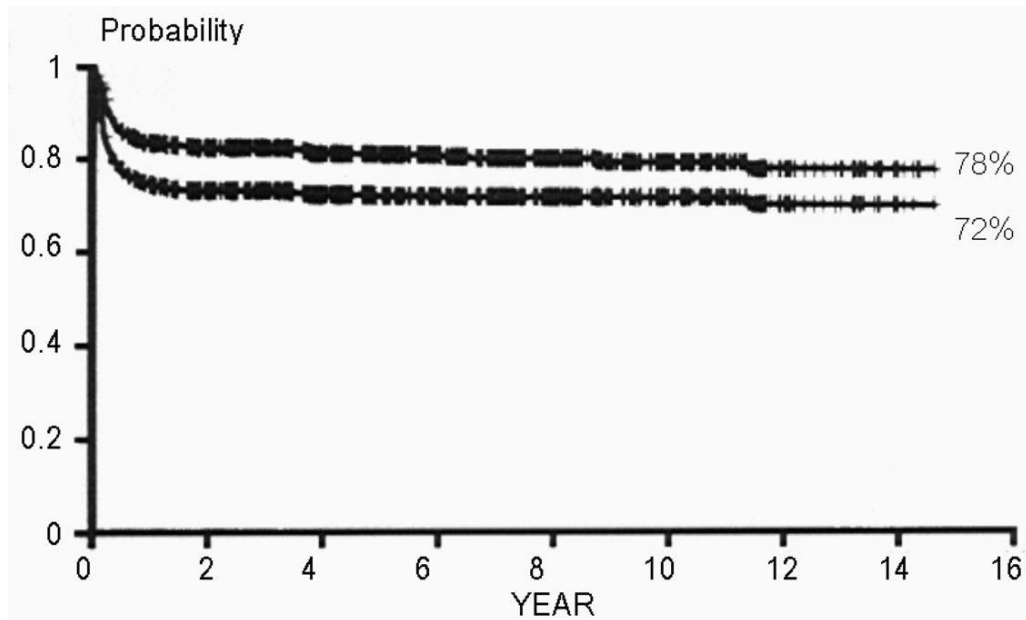
ให้สารอาหารทางหลอดเลือดดำ (parenteral nutrition) จนกว่าผู้ป่วยจะรับประทานอาหารได้ตามปกติ การประเมินว่าการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดได้รับผลสำเร็จหรือไม่อาศัยการติดตามระดับฮีโมโกลบินอยู่ในเกณฑ์ปกติ ผลการตรวจ Hb type และหมู่เลือดเป็นชนิดเดียวกันกับของผู้ให้เซลล์ต้นกำเนิด ในกรณีที่ผู้ให้และผู้รับเซลล์ต้นกำเนิดเป็นคนละเพศ จะอาศัยการตรวจ sex chromosome นอกจากนั้นจะทำการตรวจดูว่า เซลล์ต้นกำเนิดที่ได้เจริญเติบโตในไขกระดูกของผู้รับหลังการปลูกถ่ายเป็นของผู้ให้หรือไม่โดยการศึกษา DNA analysis ด้วย

ผลการรักษา (outcome)

สถาบันที่ทำการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดในผู้ป่วยธาลัสซีเมียมากที่สุดในโลก คือ กลุ่มของ Dr. Lucarelli ที่เมือง Pesaro ประเทศอิตาลีซึ่งจนถึงเดือนเมษายน พ.ศ. 2540 ได้ทำการรักษาผู้ป่วยด้วยวิธีนี้ไปแล้วถึง 826 ราย^{14, 15} อายุของผู้ป่วยในขณะที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดมีตั้งแต่อายุ 1 ปี จนถึง 35 ปี ผู้ป่วย 800 ราย ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูกจากผู้ให้ที่มี HLA เหมือนกัน (25 ราย จากพ่อแม่ 775 ราย จากพี่น้องพ่อแม่เดียว

กัน) 25 ราย ได้รับไขกระดูกจากผู้ให้ที่มี HLA ต่างกัน 1 ตำแหน่ง และ 1 ราย ได้รับไขกระดูกจากผู้อื่น (unrelated donor) ผลการรักษาปรากฏว่าอัตราการตายขาดจากโรคโดยรวมเท่ากับร้อยละ 72 (รูปที่ 1) ผลการรักษาด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดในสถาบันอื่นๆ ทั่วโลกได้มีรายงานไว้ในการประชุมนานาชาติ Third International Symposium on Bone Marrow Transplantation in Thalassemia ที่เมือง Pesaro ประเทศอิตาลีในปี พ.ศ. 2540⁵ และผลการรักษาในสถาบันต่างๆ ในภูมิภาคเอเชีย ได้รายงานไว้ในการประชุม 7th International Conference on Thalassemia and Hemoglobinopathies ที่กรุงเทพฯ ในปี พ.ศ. 2542⁶ ดังแสดงไว้ในตารางที่ 1

สำหรับโรงพยาบาลศิริราช ได้ทำการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดในผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ศูนย์ปลูกถ่ายไขกระดูกจุฬารัตน์ตั้งแต่เดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2531^{17, 18} จนถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2543 จำนวน 54 ราย (มีผู้ป่วย 5 ราย ที่ต้องทำการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด 2 ครั้ง) ในจำนวนนี้เป็นผู้ป่วยโรค homozygous β -thalassemia



รูปที่ 1 ผลการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด (จากไขกระดูก) ในผู้ป่วยธาลัสซีเมีย 826 ราย ที่เมือง Pesaro ประเทศอิตาลี

(thalassemia major) จำนวน 16 ราย โรค β -thalassemia/Hb E disease 37 ราย และเป็นโรค homozygous α -thalassemia-1 1 ราย เป็นเพศชาย 34 ราย เพศหญิง 20 ราย อายุตั้งแต่ 1 ปี 2 เดือน จนถึง 14 ปี อายุเฉลี่ยเท่ากับ 3 ปี 6 เดือน ผู้ป่วย 40 ราย ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากไขกระดูก (จากพี่น้องพ่อแม่เดียวกันที่มี HLA เหมือนกัน 38 ราย จากพี่น้องที่มี HLA ต่างกัน 1 ราย และจากพ่อที่มี HLA เหมือนกัน 1 ราย) ส่วนอีก 12 ราย ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากเลือดสายสะดือของน้องที่มี HLA เหมือนกัน มีผู้ป่วย 2 ราย ที่ได้รับ purified CD34 + haploidentical stem cells จากพ่อหรือแม่ (ตารางที่ 4)

ผลการรักษาปรากฏว่า ในผู้ป่วยทั้งหมด 54 ราย มีผู้ป่วยรอดชีวิต 49 ราย (ร้อยละ 90.7) มีผู้ป่วยหายขาด

จากโรค 42 ราย (ร้อยละ 77.7) และมีผู้ป่วยรอดชีวิตแต่โรคกลับเป็นมาใหม่ 8 ราย (ร้อยละ 14.8) ผู้ป่วย 6 ราย เสียชีวิต (ร้อยละ 11.1) ดังแสดงไว้ในตารางที่ 5 และในรูปที่ 2 ซึ่งผลการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดที่โรงพยาบาลศิริราชนี้ได้ผลใกล้เคียงกับผลการรักษาของ Dr. Lucarelli ที่ประเทศอิตาลี¹⁶ (รูปที่ 1)

การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากเลือดสายสะดือ

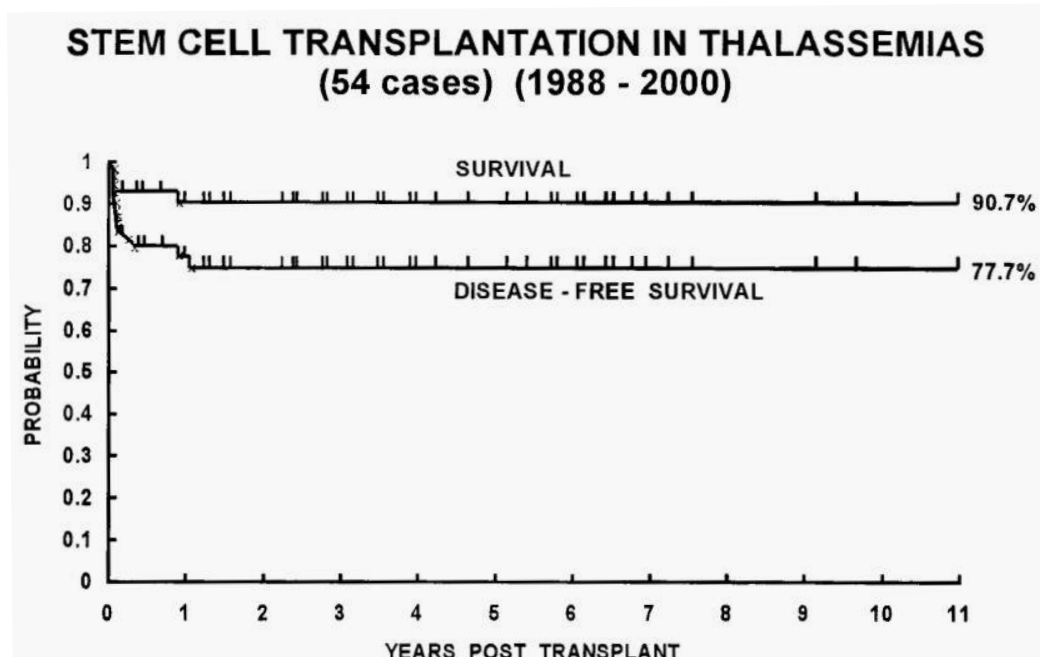
ในผู้ป่วยธาลัสซีเมีย การใช้เซลล์ต้นกำเนิดจากเลือดสายสะดือมาปลูกถ่ายให้ผู้ป่วยมีประโยชน์หลายอย่างคือ สามารถเลือกผู้ให้ที่เหมาะสมได้โดยการทำการวินิจฉัยก่อนคลอด (pre-natal diagnosis) ว่าผู้ที่จะให้เซลล์ต้นกำเนิดจากเลือดสายสะดือนั้นไม่เป็นโรค รวมทั้งการทำ HLA typing ได้ก่อนด้วย ดังนั้นจึงสามารถทำการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดให้ผู้ป่วยได้เร็วขึ้นเป็นเวลา 1-2 ปี โดย

ตารางที่ 4 การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดในผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่โรงพยาบาลศิริราช (พ.ศ. 2531-2543)

Type of Donors	No.	Major ABO incompatible	Minor ABO incompatible
HLA-compatible siblings	38	11	12
HLA-incompatible siblings	1	-	-
HLA-compatible father	1	-	-
HLA-compatible cord blood	12	3	3
Purified CD34+ cell haploidentical parents	2	-	-
Total	54	14	15

ตารางที่ 5 ผลการรักษาโดยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดในผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่โรงพยาบาลศิริราช (พ.ศ. 2531-2543)

Stem cell transplantation in thalassemias (1988-2000)			
Total Patients	54 cases		
(second transplant)	5 cases		
Survival	49 cases	=	90.7%
- Cure	42 cases	=	77.7%
- Alive with disease	8 cases	=	14.8%
Dead	6 cases	=	11.1%



รูปที่ 2 ผลการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดในผู้ป่วยธาลัสซีเมีย จำนวน 54 ราย ที่โรงพยาบาลศิริราช กรุงเทพฯ

ไม่ต้องรอให้ห้องโตพอที่จะรับการเจาะไขกระดูกมาปลูกถ่ายให้ที่เป็นโรค และทำให้สามารถหลีกเลี่ยงความทุกข์ทรมานของผู้ให้ (donor) ที่จะต้องได้รับการดมยาสลบและความเจ็บปวดจากการเจาะไขกระดูกด้วย นอกจากนี้เซลล์ต้นกำเนิดในเลือดสายสะดือมีคุณสมบัติพิเศษที่ดีกว่า เซลล์ต้นกำเนิดในไขกระดูกของเด็กโตและผู้ใหญ่ เช่น มีความสามารถที่จะเจริญเติบโตแบ่งตัวได้ดีกว่า สามารถสร้าง autocrine growth factor มากกระตุ้นการเจริญเติบโตของตัวเองได้ และมี telomere ที่ยาวกว่า จากคุณสมบัติทั้งหมดนี้ทำให้การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากเลือดสายสะดือประสบความสำเร็จสูง และรวดเร็วกว่าการปลูกถ่ายไขกระดูกธรรมดา นอกจากนี้เนื่องจาก lymphocyte ในเลือดสายสะดือยังเจริญเติบโตไม่เต็มที่ จึงทำให้อุบัติการณ์ของการเกิดภาวะ graft-versus-host disease มีน้อยกว่าการปลูกถ่ายไขกระดูก ทำให้สามารถใช้ผู้ให้ที่มี HLA แตกต่างจากผู้รับได้¹⁹ ดังนั้นจึงได้มีการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากเลือดสายสะดือ เพื่อเป็นการรักษาโรคทางโลหิตวิทยาต่างๆ เป็นจำนวนมากทั่วโลก ซึ่ง

ส่วนใหญ่จะเป็นโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว^{20,21}

การรักษาผู้ป่วยธาลัสซีเมียให้หายขาดโดยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากเลือดสายสะดือประสบความสำเร็จเป็นรายแรกในโลกที่โรงพยาบาลศิริราชในปี พ.ศ. 2538²² หลังจากนั้นได้มีการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากเลือดสายสะดือในโรคนี้ทั่วโลกประมาณ 20 ราย ผลการรักษาในผู้ป่วย 12 ราย ที่โรงพยาบาลศิริราชซึ่งมีผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีนี้มากที่สุด ปรากฏว่ามีอัตราผู้ป่วยรอดชีวิตร้อยละ 83.3 อัตราหายขาดจากโรคร้อยละ 58.3 ผู้ป่วยยังมีชีวิตอยู่แต่โรคกลับเป็นขึ้นใหม่ร้อยละ 25.0 และมีผู้ป่วยเสียชีวิตร้อยละ 16.6 ในผู้ป่วยเหล่านี้ไม่มีภาวะ GVHD เกิดขึ้นเลย สำหรับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากเลือดสายสะดือจากผู้ให้ที่มี HLA แตกต่างจากผู้รับ ได้มีรายงาน 3 ราย (ที่กรุงเทพฯ 2 ราย ที่ฮ่องกง 1 ราย) ผลปรากฏว่า 2 ใน 3 ราย ประสบผลสำเร็จถึงแม้ว่าจะมีภาวะ GVHD grade II เกิดขึ้นในผู้ป่วยทั้งสองราย นั้น แต่ก็สามารถให้การรักษาได้ด้วยยา steroids และ anti-thymocyte globulin (ATG)^{23,24}

การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดบริสุทธิ์ (purified CD34+ haploidentical stem cell)

ได้ทำการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดบริสุทธิ์ที่แยกได้จากเลือดของพ่อหรือแม่ของผู้ป่วย จำนวน 2 ราย ที่ศูนย์ปลูกถ่ายไขกระดูกจุฬาราชโรคน โรงพยาบาลศิริราช ในผู้ป่วย severe β -thalassemia/Hb E disease 1 ราย และ homozygous α -thalassemia-1 (hydrop fetalis) 1 ราย โดยใช้จำนวน CD34+ cells ขนาดสูง (megadose) คือ 25×10^6 เซลล์ต่อน้ำหนักตัว 1 กก. ในผู้ป่วยรายที่ 1 และ 30×10^6 เซลล์ต่อน้ำหนักตัว 1 กก. ในผู้ป่วยรายที่ 2 ตามลำดับ ปรากฏว่ากราฟติดดีทั้งสองราย มีจำนวน absolute neutrophil count (ANC) เกิน 500 ตัว/ลบ.มม. ภายในเวลา 10 และ 11 วัน และจำนวนเกร็ดเลือดเกิน 20,000 ตัว/ลบ.มม. ภายในเวลา 23 และ 20 วัน หลังการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดในผู้ป่วยรายที่ 1 และรายที่ 2 ตามลำดับ ซึ่งได้มีการตรวจยืนยันด้วยชนิดของฮีโมโกลบิน และการตรวจ DNA ด้วยวิธี restriction fragment length polymorphism (RFLP) พบว่าเป็นชนิดเดียวกันกับของผู้ให้ (พ่อ หรือ แม่) แสดงว่าการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดประสบความสำเร็จ แต่ผู้ป่วยรายแรกเสียชีวิตจากการติดเชื้อ CMV ที่ปอดและที่ตับอย่างรุนแรงในเวลา 38 วันหลังการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด ส่วนผู้ป่วยรายที่ 2 ถึงแม้จะมีการติดเชื้อ CMV แต่ได้รับการรักษาตั้งแต่ระยะเริ่มแรกอย่างเต็มที่ด้วยยา ganciclovir และ Megalotech (hyperimmune anti-CMV immunoglobulin) จนสามารถกำจัดเชื้อ CMV ได้หมด (ผลการตรวจ CMV-DNA และ CMV-RNA ให้ผลลบ) ผู้ป่วยมีสุขภาพสมบูรณ์แข็งแรงดีมาตลอด จนกระทั่งหลังปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดประมาณ 6 เดือนผู้ป่วยเริ่มซีดลง ผลการตรวจ DNA ของไขกระดูกพบว่า เซลล์เม็ดเลือดของ donor (แม่ของผู้ป่วย) ค่อยๆ ลดลงตามลำดับ จึงได้ให้ T lymphocyte infusion จาก donor คนเดิม (แม่ของผู้ป่วย) ในจำนวนน้อยๆ อีกหลายครั้ง เพื่อรักษาภาวะที่มีเม็ดเลือดของ donor และของ

ผู้ป่วยเองผสมกันอยู่ (mixed chimerism) เอาไว้ ขณะนี้เป็นเวลา 1 ปี 2 เดือนหลังปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด ผู้ป่วยมีสุขภาพสมบูรณ์ แข็งแรงดี มีระดับ Hct 26-30% โดยได้รับการให้เลือดเป็นครั้งคราว

การพยากรณ์ผลการรักษา (prognostic factors for outcome of BMT)

Lucarelli ได้ศึกษาตัวชี้บ่งต่างๆ ในผู้ป่วยธาลัสซีเมีย 222 ราย ที่ได้รับการรักษาด้วยการปลูกถ่ายไขกระดูกจากพี่น้องพ่อแม่เดียวกันที่มี HLA เหมือนกัน เพื่อเป็นเครื่องชี้แนะในการพยากรณ์ผลการรักษา พบว่ามีตัวชี้บ่ง 3 อย่างเท่านั้นที่มีความสำคัญได้แก่ ตับโต ผลการเจาะตับมาตรวจพบว่ามี portal fibrosis และการได้รับยาขับเหล็กไม่พอเพียง¹⁴ หากผู้ป่วยไม่มีตัวชี้บ่งทั้ง 3 อย่างนี้เลย ถือว่าอยู่ใน class I หากมี 1 ถึง 2 อย่าง ถือว่าเป็น class II และถ้ามีตัวชี้บ่งทั้ง 3 อย่าง ถือว่าเป็น class III ปรากฏว่าหลังจากการปลูกถ่ายไขกระดูก อัตราการหายขาดจากโรค (disease-free survival) เท่ากับร้อยละ 94, 77 และ 53 ในผู้ป่วย class I, class II และ class III ตามลำดับ

ภาวะแทรกซ้อนในระยะยาวภายหลังการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด

ผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด และมีระดับฮีโมโกลบินอยู่ในเกณฑ์ปกติเป็นเวลานาน ซึ่งถือได้ว่าหายขาดจากโรคแล้วนั้น Lucarelli ได้เสนอให้เรียกผู้ป่วยเหล่านี้ว่า "ex-thalassemic post transplant"⁵ ภาวะแทรกซ้อนที่พบได้ในผู้ป่วยเหล่านี้มีทั้งที่เกิดจากโรคธาลัสซีเมียเอง และที่เกิดจากการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด ผู้ป่วย ex-thalassemic เหล่านี้จะยังคงมีภาวะเหล็กเกินเกือบทุกราย ฉะนั้น หากผู้ป่วยมีระดับ ferritin มากกว่า 1,000 ไมโครกรัมต่อมิล. ควรจะได้รับการขับธาตุเหล็กโดยให้ยา desferrioxamine ต่อไปอย่างสม่ำเสมอ เพื่อป้องกันการเกิดภาวะหัวใจวาย และภาวะตับวายจากการที่มีเหล็กสะสมอยู่มากเกินไป²⁵ ผลของการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดต่อการเจริญเติบโตและพัฒนา

การของเด็กผู้ป่วยพบว่า ถ้าทำการปลูกถ่ายในระยะแรกๆ ของโรค (ก่อนอายุ 8 ปี) ผู้ป่วยจะมีการเจริญเติบโตและพัฒนาการปกติ แต่ในเด็กโตและในผู้ป่วยที่มีการพยากรณ์โรคไม่ตี (class III) โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มีภาวะ GVHD ชนิดเรื้อรังด้วย จะมีผลทำให้การเจริญเติบโตช้าหรือด้อยกว่าปกติมาก⁵ ผลกระทบต่อระบบต่อมไร้ท่อ โดยเฉพาะอย่างยิ่งต่อระบบการสืบพันธุ์ ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีการเจริญเติบโตทางเพศช้ากว่าปกติ ซึ่งยังไม่แน่ชัดว่าเป็นผลจากภาวะเหล็กเกินหรือเป็นผลของการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดโดยตรง เนื่องจากผู้ป่วยมักจะได้รับยา cyclophosphamide ในขนาดสูง เพื่อเป็นการเตรียมผู้ป่วยก่อนการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด²⁶ อย่างไรก็ตาม ได้มีรายงานแล้วว่า ผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดแล้วสามารถมีลูกได้ ถึงแม้ว่าจะได้รับยา busulfan และยา cyclophosphamide ขนาดสูงมาก่อนก็ตาม และลูกที่เกิดมาไม่ได้มีความผิดปกติใดๆ แต่กำเนิด (congenital anomalies) ด้วย²⁷

เอกสารอ้างอิง

1. Modell B, Berdoukas V. *The clinical approach in thalassemia*. London: Grune and Stratton 1984.
2. Oliverieri NF, Brittenham GM. *Iron-chelating therapy and treatment of thalassemia*. *Blood* 1997;89:739-61.
3. Thomas ED, Buckner CD, Sanders JE, et al. *Marrow transplantation for thalassemia*. *Lancet* 1982;ii:227-9.
4. Robert I. *Current status of allogeneic bone marrow transplantation for hemoglobinopathies*. *Brit J Haematol* 1997;98:1-7.
5. *Third International Symposium on BMT in Thalassemia*. *Bone Marrow Transplant* 1997;19(Suppl. 2):1-206.
6. *Proceedings of the 7th International Conference on Thalassemia and Hemoglobinopathies, Bangkok, Thailand 1999 31 May - 4 June*.
7. Nademanee A, Schmidt GM, Parker PM, et al. *The outcome of matched unrelated donor bone marrow transplantation in patients with hematologic malignancies using molecular typing for donor selection*. *Blood* 1995;86:1228-34.
8. Handgretinger R, Lang P, Schumm M, et al. *Isolation and transplantation of autologous peripheral CD34+ progenitor cells highly purified by magnetic-activated cell sorting*. *Bone Marrow Transplant* 1998;21:987-93.
9. Schumm M, Lang P, Taylor G, et al. *Isolation of highly purified autologous and allogeneic peripheral CD34+ cells using the Clini MACS device*. *J Hematother* 1999;8:209-18.
10. Udomsakdi-Auewarakul C, U-pratya Y, Chongkolwatana V, et al. *Purification of human hemopoietic stem cells for transplantation in Thailand*. *Asian Pacific J Allergy Immunol* 2000;18:85-92.
11. Lucarelli G, Clift RA, Galimberti M, et al. *Marrow transplantation for patients with thalassemia: results in class III patients*. *Blood* 1996;87:2082-8.
12. Souillet G, Bernaudin F, Michel G, et al. *BMT in sickle cell disease (SCD). ATG adjunction in the conditioning regimen prevents rejection and partial chimerism (French experience)*. *Bone Marrow Transplant* 1995;15(Suppl 2):S83.
13. Li CK, Yuen PMP, Shing MK, et al. *Stem cell transplant for thalassemia patients in Hong Kong*. *Bone Marrow Transplant* 1997;19(Suppl 2):62-4.
14. Lucarelli G, Galimberti M, Polchi P, et al. *Bone marrow transplantation in patients with thalassemia*. *N Eng J Med* 1990;322:417-21.
15. Galimberti M, Angelucci E, Baronciani D, et al. *Bone marrow transplantation in thalassemia: the Pesaro experience*. *Bone Marrow Transplant* 1997;19(Suppl. 2):45-7.
16. Lucarelli G, Giardini C. *Bone marrow transplantation for beta-thalassemia*. *Proceedings of the 7th International Conference on Thalassemia and Hemoglobinopathies Bangkok 1999 Thailand 31 May - 4 June; 2001*.
17. Issaragrisil S, Suvatte V, Visudhisakchai S, et al. *Bone marrow and cord blood stem cell transplantation for thalassemia in Thailand*. *Bone Marrow Transplantation* 1997;19(Suppl 2):54-6.
18. Suvatte V, Issaragrisil S, Chandanayingyong D, et al. *Bone marrow transplantation in thalassemias:*

- Experience with 21 transplants in 20 patients. Thai J Hematol Transfus Med* 1994;4(Suppl 4):25-32.
19. Kelly P, Kurtzberg J, Vichinsky E, et al. Umbilical cord blood stem cells. Application for the treatment of patients with hemoglobinopathies. *J Pediatr* 1997;130:695-703.
 20. Gluckman E, Rocha V, Boyer-Chammard A, et al. Outcome of cord-blood transplantation from related and unrelated donors. *N Eng J Med* 1997;337:373-81.
 21. Rubinstein P, Carrier C, Scardavou A, et al. Outcome among 562 recipients of placental-blood transplants from unrelated donors. *N Eng J Med* 1998;339:1565-77.
 22. Issaragrisil S, Visuthisakchai S, Suvatte V, et al. Transplantation of cord-blood stem cells into a patient with severe thalassemia. *N Eng J Med* 1995;332:367-9.
 23. Ha SY, Chan GCF, Lau YL, et al. Evidence of fetal haematopoiesis after cord blood stem cell transplant in patients with thalassemia major. *Proceedings of the 7th International Conference on Thalassemia and Hemoglobinopathies, Bangkok, Thailand 1999 31 May - 4 June*; 279.
 24. Hongeng S, Pakakasama S, Hathirat P, et al. Mismatched related cord blood transplantation in a β^+ thalassemia Hb E disease patient. *Proceedings of the 7th International Conference on Thalassemia and hemoglobinopathies, Bangkok, Thailand 1999 31 May - 4 June*; 280.
 25. Giardini C, Galimberti M, Lucarelli G, et al. Desferrioxamine therapy accelerates clearance of iron deposits after bone marrow transplantation for thalassemia. *Brit J Haematol* 1995;89:868-73.
 26. De Sanctis V, Galimberti M, Lucarelli G, et al. Gonadal function after allogeneic bone marrow transplantation for thalassemia. *Arch Dis Child* 1991;66:517-20.
 27. Borgan-Pignatti C, Marradi P, Rugolotto S, et al. Successful pregnancy after bone marrow transplantation for thalassemia. *Bone Marrow Transplant* 1996; 18:235-6.